

REC'D 29 NOV 2004

WIPO

PCT



MINISTERIO
DE INDUSTRIA, TURISMO
Y COMERCIO



Oficina Española
de Patentes y Marcas

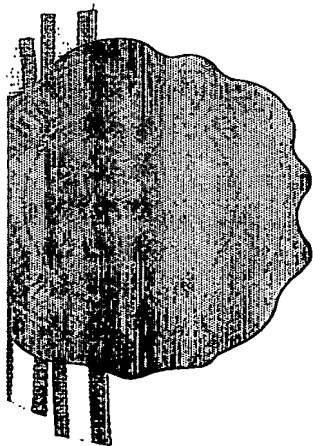
**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

IB/04/3588

CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200302600, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 7 de Noviembre de 2003.

Madrid, 16 de Noviembre de 2004



**CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT**

El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica.

P.D.

C.G.

CARLOS GARCIA NEGRETE

BEST AVAILABLE COPY



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGIA



INSTANCIA DE SOLICITUD

NUMERO DE SOLICITUD

9200302000

'03 NOV -7

FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M.

FECHA Y HORA PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACIÓN

CÓDIGO

MADRID

28

(1) MODALIDAD

☒ PATENTE DE INVENCION

☐ MODELO DE UTILIDAD

(2) TIPO DE SOLICITUD

☐ ADICIÓN A LA PATENTE

☐ SOLICITUD DIVISIONAL

☐ CAMBIO DE MODALIDAD

☐ TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA

☐ PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

(3) EXPED. PRINCIPAL O DE ORIGEN:
MODALIDAD

NUMERO SOLICITUD

FECHA SOLICITUD

(5) SOLICITANTE(S): APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO PAIS

DNI/CIF

CNAE PYME

UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS

ESPAÑOLA

ES

Q0718001A

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Dpto. SECRETARÍA GENERAL

(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE

DOMICILIO Campus Universitario. Cr. Valldemosa, Km. 7,5. Edif. Son

LOCALIDAD PALMA DE MALLORCA

PROVINCIA ILLES BALEARS

PAIS RESIDENCIA ESPAÑA

NACIONALIDAD ESPAÑOLA

TELEFONO

FAX

CORREO ELECTRONICO

CÓDIGO POSTAL 07071

CÓDIGO PAIS ES

CÓDIGO NACION ES

(7) INVENTOR (ES):

APELLIDOS

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO PAIS

GRASES FREIXEDAS

FELICIA

ESPAÑOLA

ES

PERELLÓ BESTARD

JOAN

ESPAÑOLA

ES

ISERN AMENGUAL

BERNAT

ESPAÑOLA

ES

(8)

☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR

☒ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:

☒ INVENC. LABORAL

☐ CONTRATO

☐ SUCESIÓN

(9) TÍTULO DE LA INVENCION

MYO-INOSITOL HEXAFOSFATO PARA USO TOPICO.

(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☐ SI

☐ NO

(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:

PAIS DE ORIGEN

CÓDIGO PAIS

NUMERO

FECHA

(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES

☐

(15) AGENTE/REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLENSE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)

Ponti Sales, Adelaida, 388/3, Consell de Cent, 322, Barcelona, Barcelona, 08007, España

(16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

☒ DESCRIPCIÓN. Nº DE PÁGINAS: 12

☒ Nº DE REIVINDICACIONES: 13

☒ DIBUJOS. Nº DE PÁGINAS: 2

☐ LISTA DE SECUENCIAS Nº DE PÁGINAS: 0

☒ RESUMEN

☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☐ TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☒ DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN

☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASAS DE SOLICITUD

☒ HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

☐ PRUEBAS DE LOS DIBUJOS

☐ CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN

☒ OTROS: DECL. INV. Y SOP. MAGNET.

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

Adelaida Ponti Sales

colegiado Nº 320

(VER COMUNICACIÓN)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACIÓN DE PAGO DE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986

ILMO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

Informacion@oepm.es

www.oepm.es

C/ PANAMÁ, 1 * 28071 MADRID

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS ENMARCADOS EN ROJO



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

NUMERO DE SOLICITUD

200302600

FECHA DE PRESENTACION

☒ PATENTE DE INVENCION

☐ MODELO DE UTILIDAD

(5) SOLICITANTES:	APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL	NOMBRE	NACIONALIDAD	CÓDIGO PAÍS	DNI/CIF	CNAE	PYME

(7) INVENTORES:	APELLIDOS	NOMBRE	NACIONALIDAD
PRIETO ALMIRALL COSTA BAUZÀ		RAFEL ANTÒNIA	ES

(12) EXPOSICIONES OFICIALES:	LUGAR	FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:	CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA
PAIS DE ORIGEN			

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS ENMARCADOS EN ROJO



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA

Ministerio de Ciencia y Tecnología



Oficina Española
de Patentes y Marcas

NÚMERO DE SOLICITUD

FECHA DE PRESENTACIÓN

RESUMEN Y GRÁFICO

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

MYO-INOSITOL HEXAFOSFATO PARA USO TÓPICO

La invención se refiere a una composición que comprende myo-inositol hexafosfato en una forma adaptada a la administración tópica para utilizar en el tratamiento o prevención de una enfermedad asociada con el desarrollo de nucleantes heterogéneos en un tejido blando. Dicha composición se puede utilizar para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad asociada con el desarrollo de nucleantes heterogéneos en un tejido blando.

GRÁFICO

(VER INFORMACIÓN)



(12)

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

(21)	NÚMERO DE SOLICITUD
200302600	
(22)	FECHA DE PRESENTACIÓN
(62)	PATENTE DE LA QUE ES DIVISORIA

(31)	NÚMERO	DATOS DE PRIORIDAD	
(32)	FECHA	(33)	PAÍS
(71)	SOLICITANTE (S) UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS		
DOMICLIO Campus Universitario.Cr.Valldemosa, Km.7,5. NACIONALIDAD ESPAÑOLA PALMA DE MALLORCA, ILLES BALEARS, 07071, ESPAÑA			
(72)	INVENTOR (ES) FELICIA GRASES FREIXEDAS, JOAN PERELLÓ BESTARD, BERNAT ISERN AMENGUAL, RAFAEL PRIETO ALMIRALL, ANTÒNIA COSTA BAUZÀ		
(51)	Int. Cl.	GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)	
(54)	TÍTULO DE LA INVENCION MYO-INOSITOL HEXAFOSFATO PARA USO TOPICO.		
(57)	RESUMEN MYO-INOSITOL HEXAFOSFATO PARA USO TÓPICO		
<p>La invención se refiere a una composición que comprende myo-inositol hexafosfato en una forma adaptada a la administración tópica para utilizar en el tratamiento o prevención de una enfermedad asociada con el desarrollo de nucleantes heterogéneos en un tejido blando.</p> <p>Dicha composición se puede utilizar para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad asociada con el desarrollo de nucleantes heterogéneos en un tejido blando.</p>			

MYO-INOSITOL HEXAFOSFATO PARA USO TÓPICO

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se encuentra dentro del
5 campo de los productos con actividad dermatológica y
sistémica.

En particular, la presente invención se refiere a
una composición que comprende myo-inositol hexafosfato en
una forma adaptada a la administración tópica para
10 utilizar en el tratamiento de una enfermedad asociada con
la formación de nucleantes heterogéneos inductores del
desarrollo de calcificaciones patológicas y a su
utilización para la fabricación de un medicamento
destinado al tratamiento y/o prevención de calcificaciones
15 patológicas.

ESTADO DE LA TÉCNICA

Las calcificaciones ectópicas son alteraciones
comunes asociadas a tejidos blandos, principalmente piel,
20 riñón, tendones y tejidos cardiovasculares.

Todos los fluidos extracelulares de los mamíferos
están sobresaturados respecto al fosfato cálcico
(hidroxiapatita) y en consecuencia son metaestables
respecto a este sólido. Sin embargo, estos cristales no
25 precipitan espontáneamente. Fisiológicamente, la
cristalización solamente tiene lugar en situaciones
controladas como en la formación de los dientes o del
hueso.

No obstante, las cristalizaciones patológicas
30 descontroladas son también frecuentes. De hecho, la
cristalización no tiene lugar de forma indiscriminada en
todos los fluidos biológicos porque no depende solamente
de factores termodinámicos (sobresaturación) sino también
de factores cinéticos. Así, las calcificaciones biológicas

dependen principalmente de tres factores: la sobresaturación (factor termodinámico), la presencia de nucleantes heterogéneos, y/o la presencia de inhibidores de la cristalización (factores cinéticos). Actualmente se sabe que la presencia de tejido lesionado proporciona nucleantes heterogéneos que sirven como sustratos para la formación inicial de cristales (Valente M, Bortolotti U & Thiene G. (1985) Ultrastructural substrates of dystrophic calcification in porcine bioprosthetic valve failure. *American Journal of Pathology* 119, 12-21).

Por otra parte, la acción de los denominados inhibidores de la cristalización puede frenar o prevenir la formación de cristales, aunque estos procesos todavía son bastante desconocidos. Cuando desaparecen los mecanismos de inhibición, los cristales cálcicos precipitan y proliferan.

Por otro lado, el myo-inositol hexafosfato (InsP_6 , fitato) es un componente importante de las semillas de plantas del que se ha demostrado que presenta una potente capacidad como inhibidor de la cristalización de sales cálcicas en orina (Grases F, Garcia-Ferragut L, Costa-Bauza A & March JG (1996) Study of the effects of different substances on the early stages of papillary stone formation. *Nephron* 73, 561-568; Grases F, Garcia-Ferragut L & Costa-Bauza A (1998a) Development of calcium oxalate crystals on urothelium: effect of free radicals. *Nephron* 78, 296-301; Grases F, Garcia-Gonzalez R, Torres JJ & Llobera A (1998b) Effects of phytic acid on renal stone formation in rats. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* 32, 261-265). Todos los cereales de grano (tales como maíz, trigo y arroz) contienen alrededor de un 1%, mientras que otros alimentos tales como la soja, cacahuetes o sésamo contienen un 1,5% o más. En la mayoría de semillas el fitato está asociado a iones calcio y magnesio (formando la sal que se conoce como fitina) y no

está distribuido homogéneamente en la semilla. Por ejemplo, el endosperma de los granos de trigo y arroz prácticamente carece de fitato ya que éste está concentrado en el germen y capas aleurónicas de las 5 células del grano y en la corteza. El maíz difiere de la mayoría de cereales ya que casi el 90% del fitato se concentra en el germen del grano como ocurre en el germen de garrofín.

Se ha demostrado, también, que los niveles de 10 fitato en sangre y tejidos de los mamíferos dependen claramente de su ingesta a través de la dieta (Grases F, Simonet BM, Prieto RM & March JG (2001a) Phytate levels in diverse rat tissues: influence of dietary phytate. *British Journal of Nutrition* **86**, 225-231; Grases F, Simonet BM, 15 Prieto RM & March JG (2001b) Variation of $InsP_4$, $InsP_5$ and $InsP_6$ levels in tissues and biological fluids depending on dietary phytate. *The Journal of Nutritional Biochemistry* **12**, 595-601).

OBJETO DE LA INVENCION

20

La presente invención tiene por objeto encontrar nuevas aplicaciones del myo-inositol hexafosfato (de aquí en adelante referido como fitato) relacionadas con las propiedades descritas en el estado de la técnica.

25 El objetivo de la presente invención es una composición que comprende fitato en una forma adaptada a la administración tópica para utilizar en el tratamiento de una enfermedad asociada con la formación de nucleantes heterogéneos inductores del desarrollo de calcificaciones 30 patológicas tanto subepiteliales como en otros tejidos blandos del organismo.

Las aplicaciones que se describen, a continuación, para el fitato no han sido descritas anteriormente y su uso puede resultar beneficioso para el tratamiento de

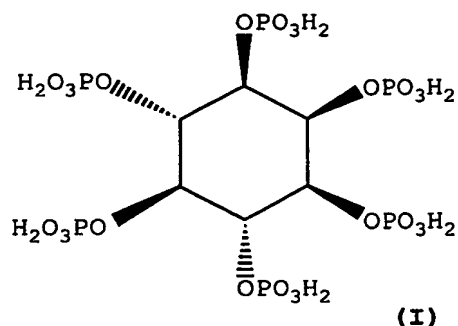
ciertas patologías. En particular, se ha encontrado que la composición que comprende fitato en una forma adaptada a la administración tópica presenta una actividad inhibidora del crecimiento de nucleantes heterogéneos y de la
5 formación de cristales de sales cálcicas.

En la presente invención, se justifican las nuevas aplicaciones del fitato utilizando modelos experimentales. Estos modelos de análisis indican que una composición que comprende fitato en una forma adaptada a la administración
10 tópica puede utilizarse para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades en tejidos blandos debido a su efecto como agente inhibidor del desarrollo de nucleantes heterogéneos de
cristalización de sales cálcicas.

15

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En la presente invención, por "fitato" o "myo-inositol hexafosfato" se entiende la molécula que
20 corresponde a la fórmula:



y sus sales farmacéuticamente aceptables, las cuales incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, de calcio, de magnesio o cálcico-magnésica.

En la presente invención por "nucleante de
25 cristalización" se entiende una sustancia que sirve como sustrato para la formación inicial de cristales, actuando como un inductor del desarrollo de calcificaciones

patológicas tanto subepiteliales como en otros tejidos blandos del organismo.

El objetivo de la presente invención es una composición que comprende myo-inositol fosfato (de aquí en adelante referido como fitato) en una forma adaptada a la administración tópica para utilizar en el tratamiento de enfermedades asociadas con la formación de nucleantes heterogéneos en un tejido blando.

Es bien conocido por expertos en la materia, que la piel constituye una de las principales barreras de protección del ser humano, actuando, entre otros, como barrera frente a microorganismos y sustancias químicas; como barrera para determinadas formas de energía - calorífica, luminosa, etc. El estrato córneo constituye la verdadera barrera que se opone al paso a través de la piel de xenobióticos, en general, y de los fármacos, en particular. La acción protectora del estrato córneo es consecuencia de su propia estructura, en la que el componente mayoritario (en peso) es la queratina junto con proporciones variables de lípidos intrínsecos procedentes de la secreción cutánea superficial.

Además, es conocido el hecho de que para que un fármaco dé lugar a un efecto farmacológico éste tiene que llegar al lugar de acción. Cuando un fármaco es administrado por vía oral (como es el caso del fitato), gran parte del principio activo es metabolizado en el estómago y/o hígado, dejando de ser activo; en otras palabras, es un fármaco con una baja biodisponibilidad.

Sorprendentemente, los inventores de la presente invención han encontrado que el fitato, con una elevada carga negativa, puede ser absorbido por la piel, cuando es administrado de manera tópica, pasando al torrente sanguíneo y actuando sobre la zona dañada (donde se habría generado un nucleante heterogéneo).

Por lo tanto, con una composición de acuerdo con el objetivo de la presente invención se mejora la biodisponibilidad del fitato puesto que al aplicarla en la piel, este es absorbido y ejerce un efecto local y 5 sistémico, evitando, de esta manera la metabolización que puede sufrir con una administración por vía oral.

En una realización de la presente invención, dicha composición, que comprende fitato en una forma adaptada a la administración tópica, se puede utilizar para el 10 tratamiento de una enfermedad asociada con la formación de calcificaciones en un tejido blando.

En aún otra realización, dicho tejido blando es un tejido subepitelial, una pared de un vaso sanguíneo, un 15 tejido renal, pulmonar o cerebral.

En modelos *in vivo* se ha podido comprobar que, por ejemplo, con una composición que comprenda un 2% de fitato (p/p) junto con excipientes tales como los descritos en el Ejemplo 2, disminuye el tamaño de las placas de calcificación, lo cual va acompañado de un aumento 20 significativo de las concentraciones de fitato plasmático y urinario (hecho demostrativo de que el fitato es absorbido por la piel), tal y como se muestra en la Figura 1.

Estos modelos de análisis indican, por tanto, que 25 una composición que comprende fitato en una forma adaptada a la administración tópica puede utilizarse para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad asociada con la formación de nucleantes heterogéneos, preferiblemente de una enfermedad asociada 30 con la formación de calcificaciones, en un tejido blando.

Las composiciones adaptadas a la administración tópica según el objetivo de la presente invención comprenderán un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable que no disminuya el efecto terapéutico del 35 fitato y que no interfiera en su absorción a través de la

piel. Ejemplos de vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable incluyen, pero no se limitan a, geles, cremas, lociones, soluciones, suspensiones.

Preferiblemente, dicha enfermedad consiste en una 5 calcificación distrófica subepitelial, una calcificación arterial, tendinosa o renal.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 muestra el efecto del fitato 10 administrado de manera tópica en el tratamiento y/o prevención de placas de hidroxapatita generadas en ratas Wistar por inyección de 200 µl de permanganato potásico al 0,1% vía subcutánea en cada uno de los lados de la región interescapular. Condiciones experimentales. Grupo A: dieta 15 4068.02 (carente en fitato) y aplicación de 1 g de crema hidratante sin fitato dos veces al día. Grupo B: dieta 4068.02 y aplicación de 1 g de crema hidratante con un 2% de fitato dos veces al día (duración del experimento: 30 días). La imagen de la figura la corresponde a las placas 20 de hidroxapatita extraídas de ratas del grupo A y B. Como se aprecia, el tamaño de las placas de hidroxapatita de las ratas del grupo B (tratadas con una composición según la presente invención) es significativamente inferior al de las placas extraídas de ratas del grupo A (Control).

25

EJEMPLOS DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitativos del alcance de la misma.

30

Ejemplo 1**Formulación 1**

5	pH	4,5	
	Fitato sódico	2,9 % (2 % fitato)	
	Aceite de almendras	4 %	
	Miristato de isopropilo	3,8 %	⋈
	Ácido Esteárico	1 %	⋈
10	Ácido Láctico	1,6 %	
	Linoleato de Etilo	2,5 %	⋈
	Gliceril Estearato	4 %	⋈
	Propil Paraben	0,1 %	
	Cetearil Alcohol	4 %	⋈
15	Controx VP (lecitina, tocoferol, palmitato de ascorbilo, hidrogenado cittrato de glicéridos de palmera)	0,025 %	⋈
	Agua	70,2 %	⋈
	T.E.A.	0,1 %	
20	Alantoína	0,1 %	⋈
	Glicerina	4,875 %	⋈
	Metil Paraben	0,2 %	⋈
	Imidazolidinil Urea	0,3 %	⋈
	Esencia	0,3 %	

25

Formulación 2

	pH	4,8	
	Fitato sódico	0,7 % (0,5 % fitato)	
	Aceite de almendras	4 %	
30	Miristato de isopropilo	3,8 %	
	Ácido Esteárico	1 %	
	Ácido Láctico	1,2 %	
	Linoleato de Etilo	3,5 %	
	Gliceril Estearato	3 %	
35	Propil Paraben	0,1 %	

	Cetearil alcohol	3 %	
	Controx VP (lecitina, tocoferol,		
	Palmitato de ascorbilo, hidrogenado		
	Citrato de glicéridos de palmera)	0,025 %	
5	Agua	73,8 %	
	T.E.A.	0,1 %	
	Alantoína	0,1 %	
	Glicerina	4,875 %	
	Metil Paraben	0,2 %	
10	Imidazolidinil Urea	0,3 %	
	Aloe Barbadensis	0,3 %	
Formulación 3			
	pH	4	
15	Fitato Sódico	2,5 % (1,7 % fitato)	
	Aceite de almendras	4,5 %	
	Miristato de isopropilo	3,3 %	
	Ácido esteárico	1,5 %	
	Ácido Láctico	2 %	
20	Linoleato de Etilo	2 %	
	Gliceril Estearato	4,5 %	
	Propil Paraben	0,1 %	
	Cetearil alcohol	3 %	
	Controx VP (lecitina, tocoferol,		
25	Palmitato de ascorbilo, hidrogenado		
	Citrato de glicéridos de palmera)	0,025 %	
	Agua	70,72 %	
	T.E.A.	0,1 %	
	Alantoína	0,1 %	
30	Glicerina	4,875 %	
	Metil Paraben	0,2 %	
	Imidazolidinil Urea	0,3 %	
	Esencia	0,3 %	

Ejemplo 2:

Se aclimataron 14 ratas Wistar macho de 275-300 g (procedentes de Harlan Iberica s.l., Barcelona, España) durante 7 días en nuestro estabulario, cuyas condiciones de temperatura y humedad eran 21 ± 1 °C y 60 ± 5 % respectivamente y ciclos de luz-oscuridad de 12:12 horas. Las ratas se estabularon en jaulas de Plexiglas, con dos animales por jaula, y se alimentaron con comida y bebida ad libitum.

Después del período de aclimatación, los animales se dividieron aleatoriamente en dos grupos de 8 (grupo control) y 6 (grupo tratado) ratas respectivamente, y se suministró a ambos grupos la dieta 4068.02 (HopeFarms BV, Woerden, The Netherlands), una dieta sintética purificada carente en fitato. Además, a cada rata del grupo control se le aplicó dos veces al día 1 g de una crema base estándar (la cual no comprendía fitato), mientras que al grupo tratado se le aplicó con la misma frecuencia la misma cantidad de crema con un suplemento de fitato, en forma de sal sódica, al 2 % (que se corresponde con la formulación n° 1). El pH de ambas cremas era de 4-4,5. Este tratamiento se prolongó durante 21 días.

Al finalizar este período, se indujo la formación de las placas de hidroxiapatita (fosfato cálcico) por inyección subcutánea de 200 µl de KMnO_4 (permanganato potásico) al 0,1 % en cada uno de los lados de la región interescapular.

El KMnO_4 es un poderoso oxidante y provoca necrosis celular local allí donde es inyectado, quedando así materia orgánica que puede actuar como nucleante heterogéneo del desarrollo de placas de hidroxiapatita. Dichas placas se dejan crecer por un período de 10 días y quedan insertadas dentro de la capa de tejido subcutáneo, invadiendo posiblemente parte de la dermis, y son

fácilmente visibles para su escisión una vez finalizado el estudio.

Finalmente, los animales se anestesian con pentobarbital (50 mg kg⁻¹, i.p.) y las placas son 5 extraídas, secadas y pesadas.

Los resultados obtenidos, mostrados en las Figuras 1 y 1a, demuestran que las ratas sometidas a una dieta pobre en fitato generan importantes placas subepiteliales de hidroxapatita, mientras que si las ratas se someten a 10 la aplicación diaria de una crema hidratante con fitato (2%), el desarrollo de las correspondientes placas calcificadas se ve significativamente muy reducido.

Los procedimientos usados en este experimento se han realizado de acuerdo con la Directiva 86/609/EEC 15 referente a la protección de animales usados con fines experimentales y científicos y se pidió permiso oficial para llevar a cabo el experimento al comité ético de la Universitat de les Illes Balears.

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende myo-inositol hexafosfato en una forma adaptada a la administración
5 tópica para utilizar en el tratamiento o prevención de una enfermedad asociada con el desarrollo de nucleantes heterogéneos en un tejido blando.

2. Composición que comprende myo-inositol hexafosfato según la reivindicación 1 para utilizar en el
10 tratamiento de una enfermedad asociada con el desarrollo de calcificaciones en un tejido blando.

3. Composición que comprende myo-inositol hexafosfato según cualquiera de las reivindicaciones
anteriores, en donde dicho tejido blando es un tejido
15 subepitelial.

4. Composición que comprende myo-inositol hexafosfato según la reivindicación 1 y/o 2, en donde dicho tejido blando es un tejido renal.

5. Composición que comprende myo-inositol hexafosfato según la reivindicación 1 y/o 2, en donde
20 dicho tejido blando es un tejido pulmonar.

6. Composición que comprende myo-inositol hexafosfato según la reivindicación 1 y/o 2, en donde dicho tejido blando es un tejido cerebral.

25 7. Composición que comprende myo-inositol hexafosfato según la reivindicación 1 y/o 2, en donde dicho tejido blando es la pared de un vaso sanguíneo.

8. Utilización de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la fabricación de un
30 medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad asociada con el desarrollo de nucleantes heterogéneos en un tejido blando.

9. Utilización según la reivindicación 8, en donde dicha enfermedad consiste en una calcificación distrófica
35 subepitelial.

10. Utilización según la reivindicación 8, en donde dicha enfermedad consiste en una calcificación arterial.

5 11. Utilización según la reivindicación 8, en donde dicha enfermedad consiste en una calcificación renal.

12. Utilización según la reivindicación 8, en donde dicha enfermedad consiste en una calcificación cerebral.

10 13. Utilización según la reivindicación 8, en donde dicha enfermedad consiste en una calcificación pulmonar.

FIGURA 1

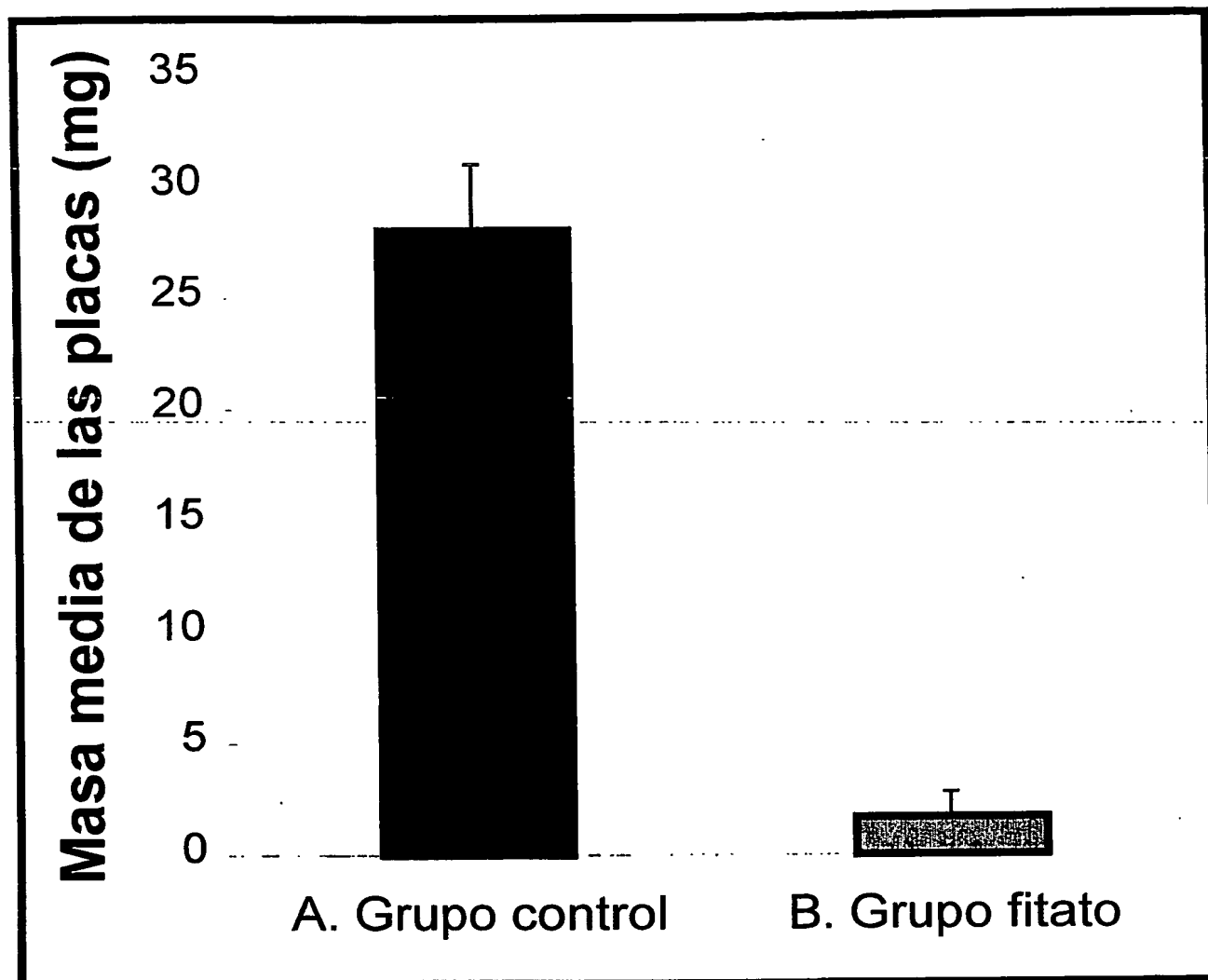
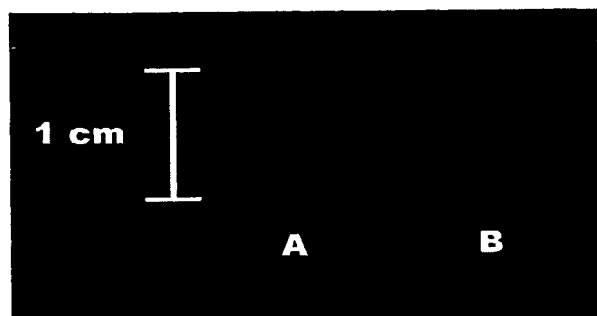


FIGURA 1a

5



THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT/IB2004/003588



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.